

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-294622

(43)Date of publication of application : 28.11.1989

(51)Int.CI.

A61K 31/41

A61K 31/41

A61K 31/41

// C07D293/12

(21)Application number : 63-125472

(71)Applicant : DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 23.05.1988

(72)Inventor : SAKUMA KYOKO

ASHIDA SHINICHIRO

MASAYASU HIROYUKI

(54) ADHESION OF LEUKOPENIA OR AGENT FOR SUPPRESSING AGGREGATION OF LEUKOPENIA

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an aggregation suppressing agent containing 2-phenyl-1,2-benzoisosenazole-3(2H)-one and salt thereof as active ingredients, having adhesion and aggregation suppressing action for leukopenia and high safeness and useful in prevention and remedy for intravascular slight circulation disorder, etc.

CONSTITUTION: 2-Phenyl-1,2-benzoisosenazole-3(2H)-one (hereinunder referred to as the compound A) and salt thereof are used as active ingredients. The compound A and salt thereof can be prepared in form of tablet, capsule, inhalant, granule, etc., and can be administered normally in oral, hypodermic, intramuscular or subcutaneous application. The dose is normally 20-200mg/adult.day, preferably 200-1000mg/adult.day in case of oral administration.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 平1-294622

⑬ Int. Cl. 4
 A 61 K 31/41
 // C 07 D 293/12

識別記号 ACB
 ABA
 ABY

序内整理番号 7375-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)11月28日
 7431-4C審査請求 未請求 請求項の数 1 (全2頁)

⑮ 発明の名称 白血球の粘着又は凝集抑制剤

⑯ 特 願 昭63-125472
 ⑰ 出 願 昭63(1988)5月23日

⑱ 発明者 佐久間 京子 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑲ 発明者 薗田 伸一郎 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑳ 発明者 政安 裕之 東京都中央区八丁堀2丁目8番5号 第一製薬株式会社内

㉑ 出願人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

明細書

1. 発明の名称

白血球の粘着又は凝集抑制剤

2. 特許請求の範囲

2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(1H)-オン又はその生理学的許容塩を有効成分とする白血球の粘着又は凝集抑制剤

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は、2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(1H)-オン(以下、化合物Aと称す)又はその生理学的許容塩を有効成分とする白血球の粘着又は凝集抑制剤に関する。

<従来の技術>

正常状態では白血球が血管内皮細胞に粘着することはあってもそれはごく短時間にかぎられる。しかし微小循環系に虚血あるいは炎症等の病的刺激が加わると白血球は血管内皮細胞に粘着して局所性の微小循環障害を惹起し、更に粘着した白血球は固有運動によって内皮細胞間を通過して内皮

下へ遊出し、そこで活性酸素やリソソーム酵素を放出して局所性の細胞障害を起こすことが解明されている(Shaw,J.O.,Am.J.Pathol., 101, 283, 1980, Pantone,J.C.,Ward,P.A.,Am.J.Pathol., 107, 337, 1982)。このことから、白血球の粘着を抑制する薬物には病的組織における微小循環障害及び組織障害に対する防護効果を期待できると考えられ、検討した結果、これらの防護効果には全血系における白血球の粘着又は凝集抑制作用が強く関与することが解明されるに至った(Thrombosis and Haemostasis 54, 1, 100, p-1183(1985))。

<発明が解決しようとする問題点>

かかる背景のもとに本発明者等は全血系において白血球の粘着又は凝集を抑制する作用を有する薬物について検討した結果本発明を完成した。

化合物Aはグルタチオンペルオキシダーゼ阻抗酸化作用及び抗炎症作用を有することが知られている(バイオケミカル ファーマコロジー, 33, 3235~3239, 1984及び 33, 3241~3245, 1984)。しかしながら、かかる作用は白血球の粘着又は凝

特開平1-294622 (2)

集抑制作用と結びつくものではない。

＜発明の構成＞

白血球の粘着又は凝集により引き起される疾患としては微小循環障害並びに血管壁及びその周辺組織の損傷をあげることができ、更に前記微小循環障害の具体例としては成人型呼吸窮迫症、動脈硬化、ショック肺等のショック症々、末梢動脈閉塞症等をあげができる。

化合物A又はその生理学的許容量は公知の製剤技術により錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤又は注射剤等の剤型に製剤化可能であり、通常経口、皮下、筋肉内あるいは静脈内に投与される。錠剤の具体的な处方例を以下に示す。

錠剤

化合物A	50mg
カルボキシメチルセルロース	25mg
でんぶん	5mg
結晶セルロース	40mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
計	122mg

た。即ち、体重 260~283g のウイスター今道系雄性ラットを一夜絶食させたのち、化合物Aを0.5%ツイーン80に溶解して該溶液を10ml/kg の容量で経口投与した。1時間後にペントバルビタールナトリウム麻酔(40mg/kg、腹腔内投与)下で抗凝固剤として1/10容量のヘパリン溶液(生理食塩液中に40単位/mlのヘパリンを含有)を用い心臓より採血した。白血球の粘着及び凝集はクロノログ・アグリゴメーター(540型)(クロノログ社、アメリカ)を用いインピーダンス法で測定した。即ち、セル内温度を37°Cに、スターラーの回転速度を1000rpmに設定し、血液 1ml に対して 1mg/ml のサイトカシンB 溶液、5μl を添加し、1分後に 5μM のロイコトリエンB₄ 溶液(白血球の粘着及び凝集誘導剤)を10μl 加えて白血球の粘着及び凝集を誘発した。誘導剤添加 8分後にインピーダンス変化(△口)を測定し、これを白血球の粘着及び凝集の指標とした。測定値を平均値±標準誤差で示し、統計的有意性をt-検定により判定した。結果を表2に示した。

化合物Aは安全性の高い化合物であり、そのマウス及びラットに対する急性毒性値(LD₅₀)を以下の表1に示す。

表1

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	p.o.	> 8810
	i.p.	740
ラット	p.o.	> 8810
	i.p.	680

化合物A又はその生理学的許容量の投与量は通常成人一人当たり経口投与の場合20~280mg/日、好ましくは200~1000mg/日であり、患者の症状に応じて適宜増減すればよい。

以下、本発明を更に実施例により説明するが、本発明はこれによって限定されるものではない。実施例

ラットの全血系における白血球の粘着又は凝集に対する化合物Aの作用を次の方法により測定し

表2

化合物Aの投与量(mg/kg)	例数	インピーダンス変化(△口)	抑制率(%)
0	5	8.50 1.96	0
0.3	5	4.70 1.53	50.5
3	5	2.30 1.26	75.8**

** P<0.01 (対照群との比較)

表2に示すごとく化合物Aは0.3mg/kgの使用量で白血球の粘着又は凝集の抑制傾向を示し、3mg/kg以上の投与量では有効な抑制効果を示した。

したがって、化合物Aは血管内における白血球の粘着又は凝集によって引き起される微小循環障害並びに粘着又は凝集により活性化された白血球によって引き起される血管壁及び周辺組織の損傷の予防と治療に有用であることが確認された。